

HIPERTRANSAMINAZEMII CRONICE DE CAUZĂ NONHEPATICĂ LA COPII MICI ASIMPTOMATICI

N. Iagăru*, Mirela Iușan**, Anda Fugarevici***, Mariana Păun****

REZUMAT

Autorii atrag atenția asupra etiologiei alternative a hipertransaminazemiilor cronice întâlnite la copiii mici asimptomatici. Sunt prezentate 5 cazuri de bolnavi cu creșteri semnificative și persistente ale TGO și TGP la care s-au infirmat cauzele hepatice pe baza unor investigații de laborator complexe și costisitoare. Descoperirea creșterii enzimelor musculare (CK și LDH) a condus la suspectarea sau confirmarea diagnosticului de distrofie musculară. Se subliniază utilitatea determinării de la început a enzimelor musculare în astfel de cazuri.

Cuvinte cheie: hipertransaminazemie, etiologie, copii

ABSTRACT

Nonhepatic causes of chronic hypertransaminasemia in asymptomatic children

The authors present five cases of chronic hypertransaminasemia in asymptomatic infants and preschool children. In all cases, the elevated enzymes proved to be not of hepatic causes but of muscular origin. The correct diagnosis of muscular dystrophy was easily reached by identifying high levels of creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH). In order to establish an early correct diagnosis and avoid the expensive analyses, the research of the muscular enzymes is mandatory.

Keywords: hypertransaminasemia, etiology, children.

Motto: "Goana după investigații de laborator primează prea des asupra intuiției clinice și luării deciziei" (Kamath BM)

Introducere

În practica medicală curentă descoperirea unei hipertransaminazemii este corelată în mod aproape automat cu o boală hepatică, lucru explicabil într-o țară cu o incidență până nu demult extrem de ridicată a hepatitelor virale. Atunci când simptomele și semnele clinice sunt însă absente, iar valoarea crescută a transaminazelor este discordantă în raport cu celelalte analize de laborator uzuale în bolile hepatice, apar fie erori de diagnostic, fie întârzieri în stabilirea acestuia, generând anxietate, traume psihice în familiile bolnavilor și costuri ridicate pentru precizarea etiologiei. (1, 5, 7)

Scopul lucrării

Evitarea erorilor de diagnostic la copii cu creșteri cronice ale transaminazelor în absența semnelor și simptomelor de boală.

Material și metodă

Au fost selectați 5 copii, mici (cu vârste între 4 luni și 7 ani), asimptomatici internați în IOMC între anii 2003 și 2005 pentru creșteri persistente ale transaminazelor. Investigarea transaminazelor a fost motivată de manifestări clinice banale (anorexie în 3 cazuri, vărsături ciclice într-un caz), sau „de bilanț” periodic (1 caz).

Pentru elucidarea cauzelor au fost necesare investigații

de laborator extinse: virusologice (VHA, VHB, VHC, CMV), imunologice (ANA, ASMA, anti-LKM), biochimice (cupremie, ceruloplasminemie, cuprurie, alfa1-AT), histopatologice (biopsie hepatică etc.).

Prezentarea cazurilor

Cazul nr. 1: C.P., 7 ani, sex feminin (F.O. 6788 /2002, 2590, 5124 /2003). La vârsta de 6 ani este investigată pentru anorexie într-un spital urban din proximitatea capitalei. Se descoperă creșterea transaminazelor și se stabilește diagnosticul de „Hepatită cronică de etiologie neprecizată”, motiv pentru care este transferată în IOMC. APF și APP sunt ne semnificative. În schimb, AHC furnizează după repetate chestionări existența unui unchi matern „paralizat” încă din prima copilărie și decedat la vârsta de 18 ani.

Examenul fizic evidențiază o dezvoltare somatică și psihomotorie normală, fără manifestări clinice de hepatită cronică (absența sindroamelor icteric, hemoragic, astenic și digestiv).

Examenul de laborator (tabelul I) confirmă, după 4 luni de la debut, creșterea transaminazelor cu predominanța TGP (val. normale: TGO <48 UI/l, TGP <34 UI/l), în timp ce sindroamele de colestază, inflamator și hepatopriv erau absente, GGT normală, iar serologia hepatică virală negativă.

Examenul ecografic (fig. 1) descoperă creșterea ecogenității hepatice cu aspect „pestruț” în special periportal.

Pozitivitatea ANA și ASMA (Institutul „Dr. I. Cantacuzino”) alături de aspectul ecografic justifică efectuarea biopsiei hepatice prin puncție: „tulburări distrofice hepatocitare, necroze celulare izolate, absența infiltratului inflamator”

*Conf. Dr. N. Iagăru, Clinica II Pediatrie IOMC București, UMF „Carol Davila”

**Mirela Iușan, Medic primar, asistent universitar, Clinica II Pediatrie IOMC București

***Anda Fugarevici, Medic rezident, Clinica II Pediatrie IOMC București

****Mariana Păun, Medic rezident, Clinica II Pediatrie IOMC București

Tabel I

Prezentarea cazurilor

Investigații Nume, vârsta, sex	1	2	3	4	5
	CG,7a,F (Dg: 6 ani)	SR, 71/2a, M (Dg: 2 1/2 a)	CGI, 1a 11l, M (Dg: 1a 4l)	UR 1 a 4l, M (Dg: 1an)	VCC,1a2l (Dg:4l)
Puncte de plecare pentru investigații	Anorexie	Vărsături ciclice	Control „de rutină“	„Bilanț“ la v. de 1 an	Anorexie
GOT(AST) UI/l (max,min) GPT (ALT) UI/l (max, min)	488; 225 476; 306	160;85 140;127	272 270	320; 528 274; 454	101;327;155 330;385;382
Sindrom Inflamator, hepato-priv, de colestază	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
Serologie hepatitică virală (HVA, HVB,HVC)	Negativă	Negativă	Negativă	Negativă Anti HBs 66.338ui/l Anti HVA 38,88 ui/l	Negativă
Alte infecții virale (EBV,CMV)	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
Teste HAI (ANA,ASMA, LKM1)	ASMA+, ANA+, LKM1-	Negative	Negative	Negative	Negative
Ceruloplasmina, cupremie, Alfa 1- AT	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale
Ex. histopatologic hepatic	- distrofie hepatocitară, - necroze celulare izolate -infiltrat inflamator absent	-	-	-	-
EMG	-	Trasee de tip miopatic	-	-	-
CK LDH	4.500U/l 3.542u/l	7.428u/l 1.539u/l	8121u/l -	25.560u/l 3.280u/l	64 u/l 627 u/l
Biopsie gastrocnemiană (concluzii)	-	DM Becker Western- blotting: benzi EF înguste pt. distrofinele 1, 2 și 3	-	-	-

Hipertransaminazemia cronică necorelată cu manifestări cronice și de laborator caracteristice pentru diagnosticul de hepatită cronică și examenul histopatologic neconcludent impun căutarea unei explicații alternative pentru „hepatocitoliză”. Determinarea CK (4500 U/L) și a LDH (3542 U/L) ridică suspiciunea unei boli musculare (valori normale:CK: 20-190 U/L; LDH:200-420 UI/L). Cercetarea enzimelor musculare la mamă (CK 3500U/L, LDH 1500U/L) încheie seria investigațiilor de laborator.

Cazul nr. 2: S.R.A., 7 a 6l, sex masculin, F.O. 3590/2004, intră în atenția medicului de familie pentru vărsături ciclice de la vârsta de 1 an și 3 luni. La vârsta de 2 ani și 6 luni se efectuează un set de investigații care include și transamina-

zele. Atât TGO (85 U/L) cât și TGP (127 U/L) se dovedesc ușor crescute, modificări care persistă până la vârsta de 7 ani fără a depăși 160 U/L (TGO) și respectiv 140 U/L (TGP). Cu excepția unui moderat grad de anorexie și constipație, copilul este asimptomatic. Mama, asistentă medicală, remarcă totuși o cuminenție neobișnuită pentru un băiețel care, în plus pierde toate întrecerile cu alți copii, chiar și cu fratele mai mic cu 3 ani. Se stabilește diagnosticul de „hepatită cronică de etiologie neprecizată” și se recomandă un regim igienodietetic moderat restrictiv și medicamente hepatotrofe – hepatoprotectoare.

APF sunt lipsite de importanță, APP: constipație cronică. AHC: tatăl în vârstă de 34 de ani suferă de „dislipidemie și

steatoză hepatică non-alcoolică”, în timp ce unicul frate, în vârstă de 4 ani, este considerat sănătos

Examenul fizic. G = 22 kg, Î = 129 cm. Examinarea aparatelor și sistemelor nu evidențiază modificări cu precizarea că forța musculară pare intactă iar manevra Gowers este negativă.

Examele de laborator (tabelul I) au fost focalizate asupra a 3 grupe de afecțiuni: 1. hepatice (hepatite virale, boala Wilson, deficiența de alfa1-AT); 2. steatoză hepatică non-alcoolică familială (tatăl suferă de această boală); 3. boli musculare. Enzimele musculare semnificativ crescute (CK 7428 U/L și LDH 1539 U/L), EMG (trasee miopatie), VCN (normală) impun efectuarea biopsiei de gastrocnemian stâng (Lab. Neuropat. Spit. Clin. Colentina): variabilitate moderată a fibrelor musculare (fibre de talie redusă sau foarte redusă), mici grupuri de fibre atrofile sugerând denervarea, fibre în hipercontractie, discretă proliferare colagenă perifasciculară.

Examele imunohistochemice: distrofinele 1, 2 și 3 slab exprimate, merozina, utrofina, sarcoglicanii α , β , γ și δ în limite normale; western-blotting: benzile electroforetice pentru distrofinele 1, 2 și 3 îngustate față de martor.

Concluzii: Distrofie musculară tip Becker.

N.B.: fratele în vârstă de 4 ani prezintă valori similare ale CK, LDH precum și ale TGO și TGP.

Cazul nr.3. C.C.I., 1an și 11 luni, sex masculin (F. O.3221/2005), este investigat pentru anorexie la vârsta de 1 an și 4 luni, descoperindu-se valori crescute ale TGO (272u/L), și TGP (270u/L). se stabilește diagnosticul de hepatită cronică și se inițiază corticoterapie cu prednison timp de 6 luni de zile. Persistența hipertransaminazemiei determină internarea în IOMC. APF și APP sunt ne semnificative iar la ascendenți și colaterali se infirmă prezența bolilor cronice hepatice sau musculare. Examenul fizic evidențiază un ușor grad de hipotonie musculară la nivelul membrelor, mai ales inferioare.

Examele de laborator, incluse pe larg în tabelul I, infirmă infecțiile virale (HVB, HVC, EBV, CMV), hepatita autoimună (ANA, ASMA, ALKM1- negativi), deficiența de alfa1-AT (alfa1-AT normală), dislipidemiile (valori normale) etc. CK de 8121U/L ridică suspiciunea unei Distrofii musculare Duchenne (DMD). Se recomandă efectuarea unei biopsii musculare, dar părinții se retrag pentru a reflecta asupra acordului pentru această investigație.

Cazul nr.4. V.R., 1 an și 4 luni, sex masculin, 238RCS/2005. la vârsta de 1 an, la cererea părinților se efectuează un set de analize „de bilanț”, care evidențiază creșterea TGO (274U/L), și TGP (320U/L). Repetate după 2 luni, TGO este de 528U/L iar TGP de 454U/L, motiv pentru care se adresează IOMC pentru precizarea diagnosticului. APF și APP, ca și în celelalte cazuri, sunt lipsite de importanță, iar la ascendenți nu se cunosc cazuri de boli cronice. Examenul fizic este normal cu parametrii somatici remarcabili: 11,5 kg și 80 cm.

Examele de laborator (tabelul I) au inclus investigații virusologice (VHA, VHB, VHC, EBV, HIV) negative, biochimice (ceruloplasminemie, cupremie, alfa1-AT, GGT, etc), de asemenea negative, CK=25.560U/L și LDH=3280U/L cu valori repetate extrem de ridicate, ridică suspiciunea unei DMD în stadiul asimptomatic. Cercetarea anticorpilor anti-VHB după vaccinare evidențiază titruri neobișnuit de ridicate (66.338UI/L și respectiv 58.580 UI/L), titrurile protectoare fiind de regulă sub 100UI/L. Părinții doresc să se adreseze unei clinici din străinătate pentru investigații suplimentare.

Cazul nr.5. V.C.C., 1 an și 2 luni, sex masculin este investigat la vârsta de 4 luni pentru anorexie descoperindu-se creșteri semnificative ale transaminazelor (tabelul I), fiind internat în IOMC pentru precizarea diagnosticului. Antecedentele bolnavului sunt lipsite de importanță. Examenul fizic la vârsta de 1an și 2 luni atestă o dezvoltare somatică (9kg./73cm) și psihomotorie normală pentru vârstă. O ușoară paloare discordantă cu valoarea normală a hemoglobinei (11,7g/dL) și un modest grad de meteorism abdominal (ficat, splină în limite normale), întregesc un examen pe aparate și sisteme altminteri remarcabil normal.

Examele de laborator. Derularea obsedantă a testelor etiologice se soldează cu investigații hepatice virale negative (VHA, VHB, VHC, HIV, EBV, CMV), investigații imunologice normale (ANA, ASMA, LKM1), investigații biochimice normale (GGT, alfa1-AT, cupremie, ceruloplasminemie), xilozemie normală, anticorpi antigliadină absenți. Valoarea imunoglobulinelor serice este normală (Ig G 580 mg/dL, Ig A 46mg/dL, Ig M 96 mg/dL), proteinemia (6,34 g/dL) și EFPS (albumine 63,5%, $\alpha 2$ globulinele 12%, γ globulinele 8,5%) sunt normale. Se remarcă o hipolipemie (271mg/dL) și o hipocolesterolemie de 103 mg/dL în timp ce trigliceridele sunt în limite normale. Examenul ecografic al abdomenului evidențiază dimensiuni și ecogenitate hepatice normale, examene coproparazitologice negative. Pe baza datelor de mai sus pacientul se externează cu diagnosticul de: 1.Hipertransaminazemie cronică asimptomatică de cauză neprecizată. 2. Hipocolesterolemie și hipolipemie, cu recomandări de alimentație și medicație hepatotrofică - hepatoprotectoare. Rămâne în observație în continuare.

Rezultate și discuții

Includerea TGP (ALT) și TGO (AST) în bateriile de teste aplicate de rutină este o realitate acceptată. Un nivel ridicat al transaminazelor în cadrul unei testări screening impune medicului cercetarea locului de origine a „scurgerii” enzimelor în sânge. (1) Este îndeobște cunoscut faptul că TGP se întâlnește în ficat, cord, mușchi și rinichi, în timp ce TGO este prezentă în ficat, cord, mușchi, creier, pancreas, splină și rinichi (1), transaminarea fiind „cea mai importantă reacție pentru metabolismul acizilor aminati” (4). Modificările acestor enzime plasmatice pot avea drept cauze distrugerea celulelor producătoare (necroze hepatice, leziuni musculare scheletice sau miocardice) sau leziuni ale aceluiași celule în urma cărora membrana devine permeabilă permițând revărsarea lor în sânge. Înzestrarea enzimatică diferențiată a diferitelor organe poate permite recunoașterea locului de origine a enzimelor. Tabelul II redă principalele cauze de creștere a transaminazelor. Dar cum în populația generală bolile hepatice sunt mult mai frecvente decât cele musculare, prima suspiciune de diagnostic va fi oricum generată de o afecțiune hepatică (1). Kamath et al (3) descriu cinci bolnavi de sex masculin cu TGP (ALT) crescută fără semne de afectare hepatică dar cu semne detectabile de disfuncție neuromusculară, precum și un băiețel de 3 ani cu TGO de 507 ui/l, diagnosticat ca boală hepatică dar care în final, cu CK de 22000 μ mol/l corelată cu un ușor grad de hipotonie, se dovedește a fi o distrofie musculară. Autorii precizează însă că celelalte investigații cu profil hepatic erau normale. Determinarea de rutină a transaminazelor la bolnavii cu afecțiuni neuromusculare evidențiază adesea valori crescute ale acestora din cauza lezării celulelor musculare (3). Dacă afectarea hepatică este incertă, se recurge la dozarea

GGT, care se întâlnește numai în ficat, nu și în mușchi, o valoare normală a acesteia putând elimina suspiciunea de boală hepatică (1). Invers, creatinkinaza (CK) prezentă în miocard, musculatura scheletică și în creier, prin izoforma MM crescută, alături de valori ridicate ale transaminazelor, atestă o boală musculară, după cum o valoare normală a CK împreună cu TGP și TGO crescute validează o boală hepatică (1).

Tabelul II Cauze de creștere a transaminazelor

Cauze hepatice	Hepatitele cronice B și C Hepatite autoimune Steatoze hepatice și steatohepatita nonalcoolică Hemocromatoze Boala Wilson Deficiența de alfa 1-AT Medicamente Consumul de alcool (adolescenți)
Cauze nonhepatice	Boala celiacă Boli ereditare ale metabolismului muscular Boli musculare dobândite Efortul fizic intens

*Adaptare după Pratt and Kaplan 342 (17): 1266, Apr. 27, 2000, NEJM

Afectarea concomitentă a ambelor organe (ficat, mușchi) va conduce la creșterea ambelor tipuri de enzime musculare și hepatice așa cum se întâmplă în două boli genetice care pot apărea la aceeași persoană: deficiența de enzimă de deramificare și deficiența de maltază acidă (1).

Pratt și Kaplan (8) sistematizează în sprijinul practicienilor testele pentru depistarea cauzelor de hipertransaminazemie (Tabelul IV). La acestea se pot adăuga unele sindroame de imunodeficiență primară în care deși nu s-a demonstrat întotdeauna o infecție virală certă, există creșteri ale transaminazelor. Totuși acestea ar fi provocate de o boală hepatică (6). În toate cele cinci cazuri cu hipertransaminazemie cronică copiii afectați erau asimptomatici, descoperirea citolizei fiind întâmplătoare, ocazionată de evenimente banale (anorexie, vărsături) sau de examene de bilanț.

În cazul nr 1 hipertransaminazemia cu evoluție de peste un an de zile, este exemplificatoare pentru (pseudo)argumentele asociate (examen ecografic: ficat „pestriț”; ANA și ASMA pozitivi) care au justificat efectuarea biopsiei hepatice, necesară dacă se iau în considerație examenul histopatologic incompatibil cu diagnosticul de hepatită cronică. În distrofiile musculare, deși creșterea TGP (ALT) rareori indică o afectare hepatică, punctia biopsie hepatică este o indicație de excepție și se practică doar dacă există argumente suplimentare. Descoperirea în AHC a unui unchi matern decedat la vârsta de 18 ani „paralizat” din perioada de școlar mic, împreună cu enzimele musculare crescute aproape identic la mamă, fac foarte probabil diagnosticul de purtător (transmițător) de boală musculară (7) deși valorile acestora depășesc media creșterilor enzimice raportate în literatură pentru persoanele

transmițătoare (8).

Semnificativ este de asemenea cazul nr 2 în care ambii copii de sex masculin ai cuplului prezintă DM tip Becker, primul dintre ei (prezentat pe larg) având o lungă perioadă de timp diagnosticul de hepatită cronică. Investigațiile imunohistochimice au fost decisive pentru diagnostic evidențiind deficiența distrofinelor 1,2 și 3 (9).

În general creșterea TGO și TGP a fost comparabilă cu o ușoară predominanță a TGP, exceptând cazul nr 4 în care citoliza este dominată de TGO. Valoarea enormă (25 600 u/l) a CK este posibil să anunțe o DMD copilul fiind în prezent asimptomatic.

DMD poate fi prezentă în primii 2 ani de viață la copii cu CK crescută deși manifestările clinice nu sunt exprimate până la vârsta de 3-4 ani. Boala este de altfel diagnosticată la câțiva ani după debutul simptomelor. În ciuda progreselor în studiul bazelor moleculare ale bolii și a ameliorării testelor, vârsta stabilirii diagnosticului nu s-a schimbat în ultimii ani (2). Cazul nostru, ca și cazul raportat de Kurul et al (2) confirmă importanța creșterii inexplicabile a GOT și GPT pentru determinarea CK în suspiciunea de DMD. Întârzierea diagnosticului poate conduce la nașterea altor băieți afectați de DMD. De aceea transaminazele crescute în astfel de circumstanțe pot fi un marker precoce pentru DMD (2). Neobișnuit este la acest caz răspunsul imun după ambele vaccinări antihepatitice A și B, dar mai cu seamă anti-HVB cu 66 338 u/l (repetat 58 580 u/l).

În cazul 5, citoliza „hepatică” cronică nu are o explicație plauzibilă până la vârsta de 1 an și 2 luni, bolnavul, cu o stare clinică satisfăcătoare, fiind urmărit în continuare în IOMC (atât GGT cât și enzimele musculare fiind normale).

Tabelul III Medicamente și toxice cauzatoare de hipertransaminazemie*

Medicamente	Antibiotice <ul style="list-style-type: none"> • peniciline sintetice • ciprofloxacina • nitrofurantoina • ketoconazol și fluconazol • Isoniazidă Antiepileptice: fenitoina, carbamazepina, acidul valproic Statine: simvastatin, lovastatin, atorvastatin etc Antiinflamatoare nesteroidiene Riluzol MTX
Droguri de abuz	steroidi anabolizanți cocaina „Ecstasy” (MDMA) „Angel dust” (feniclidina) solvenți și substanțe de lipit (cleiuri) pe bază de toluen, tricloretilenă, cloroform
Plante și tratamente homeopatice	ephedra (ierburi chinezești), gențiană, Alchemilla, Senna, cartilaj de rechin, Scutellaria etc.

* NEJM 342 (17): 1266, Apr. 27, 2000, Pratt and Kaplan (adaptare)

Tabelul IV Teste de laborator pentru depistarea cauzelor de hipertransaminazemie la bolnavii asimptomatici*

TEST	DIAGNOSTIC
I. Teste inițiale Ac -anti HVC	Hepatită cronică cu virus C
Ag HBs, Anti HBs, anti HBc	Hepatită cronică tip B
Sideremie și CTLF	Hemocromatoză
Ceruloplasmina	Boala Wilson
Electroforeza proteinelor serice	Proliferarea policlonală sugerează hepatita autoimună
Electroforeza proteinelor serice	Reducerea marcată a alfa 1 globulinelor sugerează deficiența de alfa 1- AT
II. Teste suplimentare PCR reverstrascriptaza	Hepatită C
Fenotipare alfa 1- AT	Fenotipul ZZ = deficiență de alfa1-AT
Ac anti endomisiali și antigliadină	Celiachie
CK și aldolaze	Boli ale musculaturii striate
Imunoglobuline serice, C3, teste de imunitate celulară	Imunodeficiențe primare sau secundare

* NEJM 342 (17): 1266, Apr. 27, 2000, Pratt and Kaplan (adaptare)

Concluzii

1. Sunt prezentate cinci cazuri clinice de copii mici (1 - 6 ani) asimptomatici la care s-au descoperit întâmplător nivele serice persistente crescute ale TGP și TGO, cu ocazia unor evaluări de bilanț sau pornind de la manifestări clinice minore (anorexie, varsături).

2. În astfel de cazuri hipertransaminazemia cronică necesită luarea în considerație a unor etiologii alternative (distrofii musculare, celiachii oculte etc)

3. După eliminarea cauzelor hepatice ale hipertransaminazemiei, cercetarea enzimelor musculare a permis stabilirea diagnosticului de distrofie musculară Becker (1 caz), distrofie musculară Duchenne (posibil în stadiul presimptomatic (2 cazuri), transmitător (purător al bolii (1 caz).

4. Cercetarea de la început a CK în prezența unor trans-

aminaze izolat crescute la copii asimptomatici evită efectuarea unor teste costisitoare și inutile (virusologice, imunologice, biochimice, histopatologice).

5. Transaminazele (GOT, GPT) ar trebui incluse în screeningul pentru distrofii musculare la copiii asimptomatici cu anamneză pozitivă, creșterea acestora precedând stadiul simptomatic al bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. Simply Stated. Elevated Enzyme. QUEST. 8,2,2001. <http://www.mdausa.org/publications/Quest/q82ss.cfm>
2. **Kurul S, Ulgenalp A, Dirik E, Ercal D.** Early Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy with High Level of Transaminases (Abstr). Indian Pediatrics. 39, 2002: 210-211
3. **Kamath BM, Dhawan A, Mieli-Vergani G.** Raised serum transaminases: not always liver disease. (letters to the editor). Arch. Dis. Child 2000; 82: 266
4. **Reisert PM.** Metabolismul. Fiziopatologie specială. L. Heilmeyer, Buc. 1968: 630-704
5. **Pratt SD., Kaplan MM.** Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients New-Engl. J. Med. vol 342, 1017, Aprilie 27, 2000: 1266-71
6. **Fiore M, Ammendola R, Gaetaniello L et al.** Chronic Unexplained Liver Disease in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. J. Clin. Gastroenter. 26 (3), 1998: 187-92. Abstr.
7. **Shield LKK.** Muscular dystrophies: Duchenne and Becker. <http://www.mda.org.an/specific/mdadmd.html> (18.06.2005)
8. Aston JP, Kingston HM, Ramasamy I et al. Plasma pyruvate kinase and creatin kinase activity in Becker muscular dystrophy. J. Neurol Sci 65(3). 1984: 307-14 (Abstr)
9. Mandac RB, Becker Muscular Dystrophy. <http://www.emedicine.com/pmr/topic14.htm>. 12.06.2005-07-28

Lista de abrevieri

- VHA: virusul hepatitei A
 VHB: virusul hepatitei B
 VHC: virusul hepatitei C
 CMV: citomegalvirus
 ANA: anticorpi antinucleari/ antinuclear antibodies
 ASMA: antismooth muscle antibodies
 LKM: Liver-Kidney Microsomal antibodies
 Alfa 1-AT: alfa 1 antitripsina
 TGO (AST): transaminaza glutamoxalică (aspartat aminotransferază)
 TGP (ALT): transaminaza glutamipiruvică (alanin aminotransferază)
 GGT: gamaglutamiltransferaza
 CK: creatin kinaza
 LDH: lacticdehidrogenaza